



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/05/19
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/11/30
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/11/20
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/001367
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/071121
 (30) Priorité/Priority: 1999/05/21 (99/06479) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 31/44, A61K 9/50
 (71) Demandeur/Applicant:
 LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
 ETHYPHARM, FR
 (72) Inventeurs/Inventors:
 CRIERE, BRUNO, FR;
 SUPLIE, PASCAL, FR;
 OURY, PASCAL, FR
 (74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : MICROGRANULES GASTROPROTEGES, PROCEDE D'OBTENTION ET PREPARATIONS
 PHARMACEUTIQUES
 (54) Title: MICROGRANULES INSOLUBLE IN GASTRIC FLUID, METHOD FOR OBTAINING SAME AND
 PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne des microgranules gastroprotégés contenant un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole comportant chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection, caractérisés en ce que la couche active et la couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage, et caractérisés en ce que les microgranules sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
30 novembre 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 00/71121 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 31/44, 9/50(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01367(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 19 mai 2000 (19.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/06479 21 mai 1999 (21.05.1999) FR(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550
Houdan (FR).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): CRIERE,
Bruno [FR/FR]; 12, rue Claude Debussy, F-27930 Grav-
igny (FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8 Mai
1945, F-27400 Montaure (FR). OURY, Pascal [FR/FR];
91, rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay (FR).*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*(54) Title: MICROGRANULES INSOLUBLE IN GASTRIC FLUID, METHOD FOR OBTAINING SAME AND PHARMACEU-
TICAL PREPARATIONS(54) Titre: MICROGRANULES GASTROPROTEGES, PROCEDE D'OBTENTION ET PREPARATIONS PHARMACEU-
TIQUES

(57) Abstract: The invention concerns microgranules insoluble in gastric fluid containing a gastric proton pump inhibitor except omeprazole comprising each an active layer containing the active principle and an external layer providing insolubility in gastric fluid. The invention is characterised in that the active layer and the layer providing insolubility in gastric fluid contain each a hydrophobic substance selected to increase the storage stability of the microgranules and characterised in that the microgranules are free of any alkaline compound and of any ionic surfactant.

(57) Abrégé: La présente invention concerne des microgranules gastroprotégés contenant un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole comportant chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection, caractérisés en ce que la couche active et la couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage, et caractérisés en ce que les microgranules sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.



WO 00/71121 A1

**« Microgranules gastroprotégés,
procédé d'obtention et préparations pharmaceutiques »**

5 La présente invention concerne une formulation galénique d'un inhibiteur de la pompe à protons gastrique, à l'exception de l'Oméprazole. Cette formulation est sous la forme de microgranules gastroprotégés ayant une stabilité dans le temps améliorée.

 La présente invention s'étend en outre au procédé de fabrication
10 desdits microgranules, et aux préparations pharmaceutiques les contenant.

 Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique entrant dans le cadre de la présente invention sont des dérivés du benzimidazole ou du thiénoimidazole, à l'exception de l'Oméprazole, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les inhibiteurs de la pompe à protons entrant dans le cadre de la présente invention, figurent notamment le Lansoprazole, le Pantoprazole, le Perprazole, le Pariprazole, le Leminoprazole, le Timoprazole et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

 Les inhibiteurs de la pompe à protons sont connus pour le traitement
20 et la prévention des maladies relatives à la sécrétion excessive d'acide gastrique, comme l'oesophagite, la gastrite, la duodénite, l'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal.

 Ces composés peuvent également être utilisés chez les patients qui suivent une thérapie contre le SIDA, et chez les patients souffrant de reflux
25 gastro-oesophagique ou de gastrinome.

 Enfin, ces composés sont utiles pour le traitement du psoriasis et des infections causées par *Helicobacter*.

 Les dérivés du benzimidazole de l'invention sont des composés susceptibles de dégradation en milieu acide ou neutre, si bien qu'une
30 formulation les contenant doit être :

- entérique pour que le principe actif atteigne l'intestin grêle, et

- protégée contre la chaleur, l'humidité, les solvants organiques, et la lumière à un moindre degré.

La présente invention concerne une nouvelle formulation gastroprotégée d'un inhibiteur de la pompe à protons contenant au moins
5 deux substances hydrophobes, dont la fonction est d'améliorer la stabilité de la formulation au stockage.

Il existe déjà dans l'art antérieur des formulations contenant un dérivé du benzimidazole et une substance hydrophobe, mais cette substance n'est pas nommément utilisée pour augmenter la stabilité de la formulation. En
10 outre, ces formulations contiennent des composés alcalins et/ou des tensio-actifs ioniques.

WO 96/01624 décrit des comprimés de microgranules entériques contenant un inhibiteur de la pompe à protons. L'objectif de l'invention décrite est de préparer des microgranules compressibles sans modifier les
15 propriétés de leur couche entérique. Pour obtenir les propriétés mécaniques souhaitées, la couche entérique doit contenir des plastifiants, comme les polysorbates, les PEG et l'alcool cétylique. La couche entérique est par exemple constituée de 74-80% d'un copolymère méthacrylique, 16-23% de triéthylcitrate et 1-3% d'un mélange monoglycérides/diglycérides. WO
20 96/01624 décrit l'utilisation d'un plastifiant particulier dans la couche entérique pour améliorer la compressibilité des granules. En outre, les compositions décrites contiennent un tensio-actif ionique, comme le lauryl sulfate de sodium ou un sel alcalin, comme le phosphate de calcium.

WO 97/12581 décrit des granules d'Oméprazole stables dépourvus de
25 tout composé alcalinisant. De façon classique, la couche entérique comprend un plastifiant comme le triéthylcitrate. Les granules peuvent contenir des lubrifiants, présentant des propriétés hydrophobes. Par ailleurs, un tensio-actif ionique comme le lauryl sulfate de sodium, ou la crospovidone qui est dotée d'un caractère alcalin sont associés au principe actif.

30 WO 98/19668 décrit des granules d'Oméprazole dont la stabilité est améliorée en intercalant une couche barrière entre l'enrobage entérique et le principe actif. Cette couche barrière sert à protéger le principe actif de

l'humidité ambiante et du polymère entérique doté d'un caractère acide. Ce document ne suggère pas d'utiliser une substance hydrophobe dans la couche barrière, mais elle peut contenir de la Siméthicone[®] en une proportion massique de 0,4% par rapport au poids du principe actif. Le
5 Myvacet[®] est employé comme plastifiant dans la couche entérique. Les granules sont constitués d'un cœur alcalin pouvant contenir des hydroxydes ou des oxydes de magnésium, calcium, aluminium, du trisodium phosphate ou du trisilicate de magnésium.

Les documents de l'art antérieur qui portent sur des formulations
10 orales solides d'inhibiteurs de la pompe à protons dont on cherche à augmenter la stabilité décrivent des formulations qui contiennent des substances hydrophobes, mais ces documents n'enseignent pas que les substances hydrophobes sont utiles pour augmenter la stabilité au stockage. Au contraire, dans ces documents, les substances hydrophobes sont
15 utilisées de façon classique comme plastifiant dans la couche entérique (WO 96/01624, WO 97/12581, WO 98/19668), comme lubrifiant (WO 97/12581) ou comme liant (WO 98/19668). Par ailleurs, les compositions qu'ils décrivent contiennent des composés alcalins ou des tensio-actifs ioniques.

Afin d'améliorer la durée de stabilité au stockage de formulations
20 gastroprotégées contenant un inhibiteur de la pompe à protons, on a proposé dans l'art antérieur d'introduire une substance alcaline et une substance hydrophobe dans la formulation.

WO 98/52564 décrit des granules de benzimidazole comprenant un noyau inerte enrobé d'une couche contenant le principe actif associé à une
25 substance alcaline, d'une couche barrière constituée d'une substance hydrophobe, et d'une couche entérique. La substance hydrophobe est un polyalkylsiloxane, une huile minérale, le myristate d'isopropyle, l'acide stéarique ou l'alcool cétylique. La substance alcaline est par exemple l'ammoniaque, l'hydroxyde d'ammonium ou le carbonate d'ammonium.

WO 98/52564 propose d'améliorer la stabilité de granules de benzimidazole en intercalant un film hydrophobe entre le principe actif et l'enrobage entérique et en associant une substance alcaline au principe actif.

Il existe également dans l'art antérieur deux documents concernant
5 des formulations d'un inhibiteur de la pompe à protons qui ne sont pas gastroprotégées, qui ne sont pas sous forme de microgranules et qui contiennent des substances hydrophobes.

WO 96/31213 porte sur une formulation orale pâteuse d'un inhibiteur de la pompe à protons pour un usage vétérinaire ou pour des personnes
10 ayant des difficultés à avaler. Cette formulation est stable au stockage de longue durée. Elle contient un véhicule liquide huileux hydrophobe et un agent épaississant hydrophobe. Le véhicule huileux est par exemple le Miglyol 810[®]. L'agent épaississant est l'alcool cétostéarylique, la paraffine ou l'huile de ricin hydrogénée. La formulation contient également des agents
15 alcalinisants, comme le sorbate de potassium ou la triéthanolamine. L'enseignement de ce document est spécifique d'une formulation semi-solide.

EP 769 938 décrit des capsules molles à libération prolongée contenant des substances actives instables à l'humidité, à l'oxydation et au
20 fluide gastrique.

Les capsules molles classiques sont principalement constituées d'une masse de gélatine hydratée, et de nombreux additifs qui peuvent s'avérer incompatibles avec le principe actif. EP 769 938 garantit la stabilité des capsules molles contenant des principes actifs sensibles à l'humidité en
25 isolant le principe actif de la masse gélatineuse. Les capsules molles de EP 769 938 sont constituées

- d'un cœur contenant le principe actif et 70 % de silicone, enrobé
- d'une première couche constituée de gélatine, de sorbitol et de glycérol, enrobée
- 30 - d'un film de silicone.

L'enseignement de EP 769 938 est limité à des capsules molles qui ne sont pas gastroprotégées.

Il n'existe pas dans l'art antérieur une formulation gastroprotégée de microgranules contenant un dérivé du benzimidazole stable au stockage, dépourvue de substances alcalines et contenant une substance hydrophobe à la fois dans la couche active et dans la couche entérique.

5 Le but de la présente invention est de fournir une formulation gastroprotégée de microgranules d'un inhibiteur de la pompe à protons gastrique, à l'exception de l'Oméprazole, dont la stabilité au stockage de longue durée est améliorée, et qui présente, en outre, les propriétés thérapeutiques voulues, c'est-à-dire une certaine résistance à la dissolution
10 en milieu acide, et une solubilité rapide en milieu neutre.

La présente invention concerne une nouvelle formulation gastroprotégée d'un inhibiteur de la pompe à protons, à l'exception de l'Oméprazole contenant plusieurs substances hydrophobes choisies pour augmenter la stabilité du principe actif tout en obtenant le profil de dissolution
15 désiré.

Les microgranules objet de la présente invention sont avantageusement dépourvus:

- de composés alcalins, i.e. dont le pH est supérieur ou égal à 7, par exemple, les bases aminées comme l'ammoniaque, la triéthanolamine ;
20 les sels d'acides carboxyliques comme le citrate de sodium ou le sorbate de potassium ; des carbonates, phosphates, hydroxydes ou oxydes de sodium, aluminium, potassium, magnésium ou calcium ; le trisilicate de magnésium ; le tris(hydroxyméthyl) aminométhane ; les argiles naturelles comme la montmorillonite ; le glycérophosphate de sodium ; le borate de
25 sodium ; les tampons organiques ; la crospovidone,
- d'agents tensioactifs ioniques, comme le lauryl sulfate, et
- de traces de solvants organiques.

Les microgranules selon l'invention contiennent un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole, et comportent
30 chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection. Ils sont caractérisés en ce que la couche active et la

couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage. Les microgranules de l'invention sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.

5 On choisira des substances hydrophobes qui ne réagissent pas chimiquement avec le principe actif, qui peuvent être facilement mises en œuvre lors de la formulation et qui sont compatibles avec les excipients utilisés.

10 Dans le cadre de la présente invention, on entend par substance hydrophobe, toute substance permettant d'obtenir un gain de stabilité des microgranules au stockage, notamment toute substance présentant un HLB inférieur à 15, ou non hygroscopique, ou pratiquement insoluble dans l'eau, ou formant un film non perméable à la vapeur d'eau.

15 Dans la couche active, la substance hydrophobe représente de préférence entre 5 et 40 % en poids du principe actif. Elle est avantageusement choisie parmi les huiles siliconées.

Il peut également être inclus dans la couche active 5 à 15 %, par rapport au poids de principe actif, d'un tensio-actif non ionique choisi de préférence parmi les polysorbates (Montanox 80® ou Montane 20-60®).

20 La couche active comporte avantageusement un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, par exemple l'hydroxypropyl méthylcellulose dont la proportion massique représente de préférence 30 à 50 % par rapport au poids de principe actif.

25 La couche externe de gastroprotection est avantageusement constituée d'un agent filmogène gastroprotecteur, d'une substance hydrophobe et d'un plastifiant hydrophile.

Avantageusement, la substance hydrophobe contenue dans la couche de gastroprotection est choisie parmi les cires, les huiles et leurs mélanges souvent utilisés dans l'industrie pharmaceutique, préférentiellement les glycérides, par exemple les Gélucire®, en proportion de 5 à 20 % du vernis sec de l'agent filmogène.

30

Le plastifiant est choisi parmi les plastifiants pharmaceutiquement acceptables, par exemple les PEG, l'alcool cétylique ou le triéthylcitrate.

Le plastifiant représente de 5 à 20 %, avantageusement 10 %, du poids de vernis sec de l'agent filmogène.

5 L'agent filmogène gastroprotecteur est avantageusement un copolymère d'acide méthacrylique, comme l'Eudragit L30D®, à raison de 15 à 60 % du dépôt sec de polymère par rapport à la masse de microgranules.

Afin de renforcer la résistance à l'humidité de la couche de gastroprotection, on utilise éventuellement un agent lubrifiant choisi parmi les
10 lubrifiants pharmaceutiquement acceptables, avantageusement le talc.

La couche de gastroprotection est avantageusement constituée de 90 à 95% d'agent filmogène, et d'une quantité égale de plastifiant et de substance hydrophobe.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, au moins une
15 couche intermédiaire est intercalée entre la couche active et la couche de gastroprotection. La couche intermédiaire peut également contenir une substance hydrophobe, qui représente de préférence entre 5 et 40 % en poids du principe actif.

La couche intermédiaire peut contenir une substance diluante ou un
20 agent d'enrobage associé à un plastifiant hydrophobe.

Selon un mode de réalisation préféré, les microgranules selon l'invention comportent :

- une couche de principe actif contenant un principe actif, un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, une substance
25 hydrophobe et un tensio-actif non ionique,
- une première couche de protection contenant une ou plusieurs substances diluantes hydrophobes pharmaceutiquement acceptables, et un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables,
- une deuxième couche de protection hydrophobe contenant un agent
30 d'enrobage et un plastifiant hydrophobe,

- une couche de gastroprotection contenant un agent filmogène entérique, un plastifiant hydrophile et une substance hydrophobe.

La première couche de protection intermédiaire comporte avantageusement du mannitol (qui est non hygroscopique) en proportion
5 massique de 100 à 300 % et, préférentiellement, 200 % du poids du principe actif.

Cette couche comporte également un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, avantageusement l'hydroxypropylméthyl-
10 cellulose, en proportion de 10 à 30 % et, préférentiellement, 20 % du poids de mannitol.

Eventuellement, il peut être inclus dans cette couche de protection un lubrifiant choisi parmi les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables, en l'occurrence le talc (qui est non hygroscopique) en proportion inférieure à
100 % du poids du principe actif.

15 La deuxième couche de protection est constituée d'un agent d'enrobage hydrosoluble choisi parmi les agents filmogènes pharmaceutiquement acceptables, avantageusement l'hydroxypropylméthylcellulose, en proportion de 1 à 10 % , préférentiellement 5 % du poids de microgranules obtenus après montage de
20 la première couche de protection.

On utilisera avantageusement, dans la deuxième couche de protection, un plastifiant hydrophobe tel que le Myvacet® en proportion de 10 à 30 % du vernis sec de l'agent d'enrobage retenu.

25 La deuxième couche de protection peut contenir un agent lubrifiant choisi parmi les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables tels que le talc, en proportion de 10 à 50 %, préférentiellement 15% en poids du vernis sec de l'agent d'enrobage retenu.

Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, la couche active est montée sur un noyau neutre constitué par exemple de
30 saccharose et d'amidon, dont le diamètre est compris entre 200 et 900 microns.

Les microgranules selon l'invention ont, de préférence, une granulométrie comprise entre 0,3 et 3 mm, de préférence encore entre 0,4 et 2 mm.

Selon un mode de réalisation préféré, les microgranules de l'invention
5 comprennent :

- 35 à 45 % de neutres,
- 15 à 25 % de mannitol,
- 5 à 15 % de principe actif,
- 8 à 15 % d'hydroxypropylméthylcellulose,
- 10 - 15 à 60 % d'un copolymère d'acide méthacrylique,
- 0,5 à 1,5 % d'une huile siliconée,
- 0,5 à 1,5 % d'un tensio-actif non ionique,
- 1 à 6 % d'un plastifiant,
- 1 à 6 % d'un glycéride,
- 15 - 1 à 2 % de talc,

les pourcentages étant exprimés en masse.

La présente invention a également pour objet un procédé de
préparation des microgranules selon l'invention. Ce procédé est caractérisé
en ce qu'il est réalisé en milieu aqueux, sans utilisation d'aucun solvant
20 organique.

Les microgranules décrits dans la présente invention seront obtenus
par utilisation de tout équipement adéquat pour la préparation et l'enrobage
de microgranules, bien connu de l'homme du métier et, en particulier, les
équipements de type turbine conventionnelle, turbine perforée ou lit d'air
25 fluidisé.

Selon un mode de réalisation préféré, les microgranules selon
l'invention sont obtenus par montage sur noyau neutre, de préférence, en lit
d'air fluidisé, par pulvérisations successives :

- d'une suspension aqueuse de principe actif et d'une substance
30 hydrophobe,
- éventuellement d'une suspension aqueuse d'une substance diluante,

- éventuellement d'une suspension aqueuse d'un agent d'enrobage et d'un plastifiant hydrophobe, et
- d'une suspension aqueuse de l'agent de gastroprotection dit également agent filmogène entérique.

5 Selon un mode de réalisation tout particulièrement apprécié, les microgranules selon l'invention sont montés sur noyau neutre en lit d'air fluidisé, par pulvérisations successives :

- d'une suspension aqueuse de principe actif et d'une huile siliconée,
- d'une suspension aqueuse de mannitol,
- 10 • d'une suspension aqueuse d'hydroxypropylméthylcellulose, et
- d'une suspension aqueuse de l'agent de gastroprotection.

15 Chaque étape de pulvérisation est avantageusement suivie d'un tamisage et d'un séchage à une température inférieure à la température de fusion de chacun des composés entrant dans la constitution des microgranules à ladite étape.

Les microgranules obtenus selon ce procédé contiennent avantageusement moins de 1,5 %, de préférence 0,5 % en poids d'eau.

20 La présente invention a enfin pour objet les préparations pharmaceutiques contenant les microgranules selon l'invention susceptibles d'être obtenus par le procédé décrit précédemment, ces préparations seront avantageusement sous forme de gélules contenant 5 à 60 mg environ de principe actif.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lumière de l'exemple ci-après.

EXEMPLE

On prépare des microgranules dans un appareil à lit d'air fluidisé de type OHLMAN, de composition suivante :

5

Composition	Pourcentage massique
Neutres	39,3
Lansoprazole	9,2
Pharmacoat 630®	11,0
Diméthicone®	0,9 -
Polysorbate 80®	0,9
Mannitol	18,3
Myvacet®	0,9
Talc	1,4
Eudragit L30D®	15,0
Triéthylcitrate	1,5
Gélucire 50/13®	1,5

a) Montage du principe

10 L'eau purifiée est mise sous agitation et on ajoute successivement le Pharmacoat 603® (fabriqué par SEPPIC), le Polysorbate 80® (fabriqué par SEPPIC), le Diméthicone® (fabriqué par LAMBERT et RIVIERE) et le principe actif.

L'agitation de la suspension est maintenue pendant tout le montage des noyaux neutres placés dans le lit d'air fluidisé.

15 Les neutres enrobés sont ensuite tamisés, et séchés pendant quatre heures à 50°C environ.

b) Prémontage Pharmacoat®/Mannitol

On prépare une suspension de prémontage constituée de 4 % en poids de Pharmacoat 603®, 20 % en poids de Mannitol 25® (tous deux
5 fabriqués par ROQUETTE) et 76 % d'eau purifiée.

Les neutres enrobés et séchés, obtenus précédemment sont pulvérisés avec cette suspension de prémontage.

Les neutres prémontés sont ensuite tamisés, puis séchés pendant une à quatre heures à 50°C environ.

10

c) Prémontage Pharmacoat®/Myvacet®

Cette étape de prémontage est effectuée dans les mêmes conditions que l'étape de prémontage Pharmacoat®/Mannitol.

15 Au cours des étapes a), b) et c), la température des granules est maintenue entre 26 et 28°C pendant la pulvérisation de la suspension.

d) Enrobage Eudragit L30D®/Gelucire®

20 On prépare une suspension aqueuse d'enrobage contenant l'Eudragit L30D®, le triéthyl citrate et le Gélucire 50/13® en ajoutant le Gélucire® (fabriqué par GATTE FOSSE) fondu à 50°C.

Les microgranules enrobés sont ensuite tamisés et séchés à environ 45°C pendant quatre heures, puis lubrifiés avec du talc.

25 Les pertes à dessiccation des microgranules sont de l'ordre de 0,5 à 1 % après quinze minutes à 95°C, à la fin de chacune des étapes a) à d).

Les microgranules obtenus ont les propriétés suivantes :

30

Teneur (mg/g)	91,7
Essai de gastrorésistance (% massique)	
au bout de 2 h à pH 1,2	4,14
puis pendant 30 min à pH 6,8	82,70

Conformément à la Pharmacopée Européenne, les essais de dissolution in vitro sont réalisés avec un appareil à palette tournant à une vitesse de 100 tours/minute, dans 750 ml d'eau à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ et pH = 1,2, auxquels on ajoute au bout de deux heures, 250 ml d'une solution aqueuse de Na_3PO_4 à pH = 12,5 pour obtenir 1 l d'une solution à pH = 6,8.

REVENDEICATIONS

1. Microgranules contenant un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole, comportant chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection, caractérisés en ce que la couche active et la couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage, et caractérisés en ce que les microgranules sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.
5
2. Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce la substance hydrophobe contenue dans la couche active représente 5 à 40 % en poids du principe actif.
10
3. Microgranules selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que la substance hydrophobe contenue dans la couche active est choisie parmi les huiles siliconées.
15
4. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la couche active contient 5 à 15% par rapport au poids de principe actif d'un tensio-actif non ionique, par exemple un polysorbate.
20
5. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que la couche active contient un liant comme l'hydroxypropylméthylcellulose.
25
6. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la couche de gastroprotection est constituée de 90 à 95% d'agent filmogène, et d'une quantité égale de plastifiant et de substance hydrophobe.
30

7. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la substance hydrophobe contenue dans la couche de gastroprotection est choisie parmi les glycérides.
- 5
8. Microgranules selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisés en ce que le plastifiant représente 5 à 20% en poids du vernis sec de l'agent filmogène.
- 10
9. Microgranules selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisés en ce que l'agent filmogène représentant de 15 à 60 % du dépôt sec de polymère par rapport à la masse de microgranules.
- 15
10. Microgranules selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisés en ce que l'agent filmogène est un copolymère d'acide méthacrylique, comme l'Eudragit L30D®.
- 20
11. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'au moins une couche intermédiaire est intercalée entre la couche active et la couche de gastroprotection.
- 25
12. Microgranules selon la revendication 11, caractérisés en ce que chaque microgranule contient
- une couche de principe actif contenant un principe actif, un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, une substance hydrophobe et un tensio-actif non ionique,
 - une première couche de protection contenant une ou plusieurs substances diluantes hydrophobes pharmaceutiquement acceptables et un liant,
 - 30 • une deuxième couche de protection hydrophobe contenant un agent d'enrobage et un plastifiant hydrophobe,